

Chapitre 1 : Le médicament

1. DEFINITION DU MEDICAMENT

1.1 Article L5111-1 du code de la santé publique

D'après l'article L5111-1 du code de la santé publique, un médicament se définit comme : « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'Homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ».

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Attention : s'agissant d'un texte de loi, tous les termes employés sont importants pour valider cette définition comme par exemple celui des substances homéopathiques. Alors qu'aucune étude scientifique n'a démontré de manière probante l'efficacité de ces substances, elles sont considérées comme des médicaments, car elles sont « présentées comme possédant... ». La formulation « toute substance ou composition possédant... » serait donc fautive au regard de cette définition.

Cet article de loi permet ainsi d'établir un cadre juridique qui distingue d'une part les produits « médicaments » des produits « non médicaments » :

Exemples de médicaments

- contraceptifs oraux
- produits pour perfusion
- anesthésiques
- médicaments dérivés du sang
- vitamines à forte dose
- vaccins
- œstrogènes
- médicaments homéopathiques
- produits de contraste pour l'imagerie...

Exemples de non médicaments

- produits cosmétiques
- produits d'herboristerie
- produits de phytothérapie
- vitamines à faible dose
- phyto-œstrogènes
- autres compléments alimentaires
- dispositifs médicaux

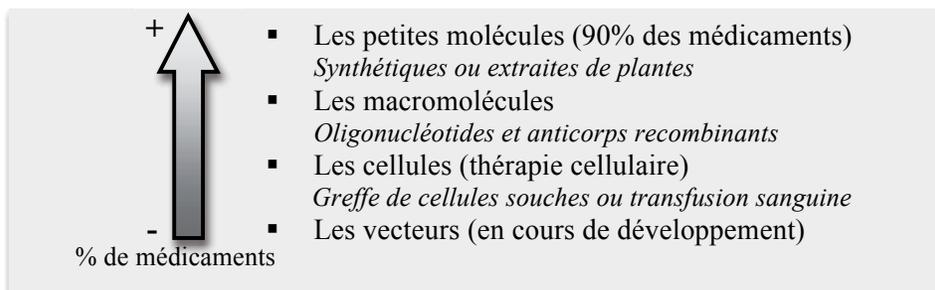
1.2 Composition d'un médicament

En pharmacologie, le terme « spécialité » est utilisé pour désigner un médicament. Celui-ci est constituée d'un ou plusieurs principes actifs (PA) et d'un ou plusieurs excipients.

Les excipients correspondent à tout ce qui compose la spécialité à l'exception du principe actif. Il s'agit de composés sans effets thérapeutiques et qui permettent la conservation ou la stabilisation du principe actif. Les excipients peuvent être à l'origine d'effets indésirables. On parle alors d'excipients à effets notoires.

À l'inverse de l'excipient, le principe actif correspond à la molécule qui possède un effet pharmacologique. Cette substance peut être extraite à partir de minéraux, d'animaux (dont l'Homme) ou de végétaux. Actuellement, certaines molécules sont directement synthétisées par des procédés chimiques (hémisynthèse ou synthèse *de novo*) au lieu d'être extraites. De plus, le développement croissant des biotechnologies permet même l'utilisation de cellules (thérapie cellulaire) ou de la génétique (thérapie génique).

En fonction des procédés décrits précédemment différents types de médicaments seront obtenus.



1.3 Dénomination et classification des médicaments

La Dénomination Commune Internationale (ou DCI) est le nom donné à un médicament sur la base du principe actif qu'il contient, elle rend donc compte de la composition chimique du médicament. Commune aux pays du monde entier, cette dénomination assure une harmonisation internationale de la pharmacopée limitant ainsi les erreurs de prescription ou de délivrance des médicaments. La DCI est attribuée par l'OMS (Organisation Mondiale pour la Santé) et correspond à un nom de longueur limité dont le suffixe (utilisable pour la prescription) est commun selon les groupes pharmacologiques.

Attention : à l'inverse de la DCI le nom commercial, ou nom de spécialité peut être différent d'un pays à un autre. À titre d'exemple, *Paracetamol* correspond à la DCI d'une molécule connue sous le nom commercial *Doliprane* en France et *Acetaminophen* aux Etats-Unis.

La classification réglementaire des médicaments appelée ATC ne se fait pas en fonction du nom des médicaments, mais en fonction de 3 critères.

Classification réglementaire ATC (établie par l’OMS)

- Anatomique, définissant la cible dans l’organisme (Niveau 1)
- Thérapeutique, qui précise le contexte d’utilisation (Niveau 2 et 3 et 4)
- Chimique qui correspond au(x) principe(s) actif(s) (Niveau 5).

À chaque niveau de la classification correspondent une lettre et deux chiffres qui, associés entre eux, forment un code d’identification unique pour chaque médicament.

Dans l’usage courant, les professionnels de santé utilisent une classification plus simplifiée qui consiste à regrouper les médicaments par classe : la classe Pharmacologique rend compte de la structure chimique du médicament, la classe Pharmacodynamique de son effet principal et la classe Thérapeutique de son utilisation principale.

1.4 Utilisation des médicaments

L’utilisation et le choix d’un médicament se font en fonction de différents critères. Tout d’abord, il convient au prescripteur de déterminer l’objectif de la médication. Cet objectif peut être d’établir un diagnostic, de modifier la physiologie ou de rétablir l’homéostasie de l’organisme c’est-à-dire de maintenir l’équilibre des paramètres physico-chimiques de l’organisme (glycémie, taux de fer dans le sang...).

De manière plus générale, le recours à la médication est employé afin de prévenir une maladie (cas de l’utilisation des vaccins), de traiter la maladie dans sa globalité (causes et symptômes) ou de traiter uniquement un symptôme associé à une maladie (par exemple la fièvre lors d’une infection).

Le mécanisme d’action du médicament sera alors externe à l’organisme par contact de la peau ou des muqueuses ou au contraire interne à l’organisme pour les médicaments qui nécessitent d’être absorbés.

1.5 Sources d’information des médicaments

De manière concomitante à l’augmentation du nombre de sources d’information (internet, télévision, presse écrite, visiteurs médicaux) et de leur facilité de consultation, le nombre d’articles contradictoires et d’informations erronées concernant les médicaments croît également. Il s’agit donc de bien faire la distinction entre les sources d’information grand public accessibles à tous et les sources d’information spécialisée réservées aux professionnels de santé. Parmi celles-ci, il faut également faire un tri en fonction de leur niveau de pertinence.

Grand Public		Pertinence
Internet	Divers	+/-
Presse écrite	Magazines de santé (ex : Top Santé)	-
	Journaux de renom (Libération, le Monde)	+
Médecins		Pertinence
Visiteurs médicaux	Représentants des laboratoires pharmaceutiques	+/-
Presse écrite	Dictionnaire Vidal et presse généraliste ou spécialisée	++
	Articles/Journaux avec facteur d'impact - Revues générales - Articles courts - Éditoriaux - Lettres à l'éditeur - Méta-analyses (articles réanalysés) - Essais thérapeutiques randomisés (le plus fiable)	+++
Internet	Vidal en ligne, Pubmed, Sites gouvernementaux	++

2. L'HISTOIRE DES MÉDICAMENTS

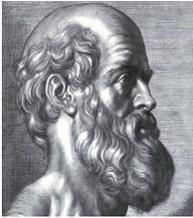
La pharmacologie telle que nous la connaissons actuellement est l'héritage de nombreuses découvertes et expérimentations qui démarrent dès l'antiquité par une approche empirique de la thérapeutique. Au cours des siècles et des civilisations, la recherche perpétuelle de nouveaux médicaments a laissé place à de nouvelles conceptions avec, pour les plus récentes les études fonctionnelles (1900-1975), les études de liaison spécifique (1975-1980) et la biologie moléculaire (1980 – aujourd'hui). Cet héritage est le fruit du travail de nombreux hommes et femmes qui ont marqué l'histoire des médicaments.

2.1 Les grands noms de l'histoire du médicament

LE PAPYRUS D'EBERS (1600 av. J.-C. – Antiquité égyptienne)



Découvert à Louxor en 1862, le « Papyrus d'Ebers » a rendu son auteur célèbre car il constitue le codex le plus ancien découvert à ce jour mais également l'un des 2 plus grands que l'on connaisse. Ainsi, parmi les 877 paragraphes, de nombreuses connaissances dans les domaines de la médecine, de la chirurgie et de l'odontologie y sont référencées ainsi que 700 substances à usage pharmacologique.

HIPPOCRATE DE COS (460-370 av. J.-C. – Antiquité romaine)

Traditionnellement connu comme le père de la médecine et de la pharmacovigilance, Hippocrate est un médecin et philosophe grec. Il révolutionnera la médecine notamment par ses écrits en définissant les règles d'éthiques reprises dans le serment d'Hippocrate dont fait partie la célèbre locution latine « *primum non nocere* » qui signifie « d'abord, ne pas nuire ».

CLAUDE GALIEN (129-200 – Antiquité romaine)

Considéré comme le père de la pharmacie et comme le père de la saignée (prélèvement sanguin), Claude Galien est un médecin grec dont la notoriété lui vient des connaissances acquises lors de sa pratique de la médecine. Il participera à de nombreuses avancées dans les domaines de la pharmacie, la chirurgie et l'anatomie.

AVICENNE (980-1037 – Moyen âge)

Né en Ouzbékistan, **Avicenne** est un écrivain, philosophe, scientifique et médecin considéré comme un véritable savant. Il s'illustre particulièrement par la quantité impressionnante d'ouvrages publiés au cours de sa vie (environ 250) parmi lesquels figure le livre des lois médicales. La médecine actuelle lui doit notamment ses travaux visionnaires sur le diabète, la cataracte, la transmission des maladies infectieuses et la circulation sanguine.

PARACELSE (1493-1541 – Moyen âge)

De son véritable nom Philipus Theophrastus Aureolus Bombastus von Hohenheim, ce médecin et chirurgien suisse est le père de la médecine expérimentale. La phrase « **tout est poison, rien n'est sans poison, ce qui fait le poison c'est la dose** » lui vaudra aussi le titre de père de la toxicologie. Certains de ses adoreurs iront jusqu'à dire qu'il est à l'origine de la médecine du travail et de la médecine psychosomatique.

2.2 Les grandes découvertes de médicaments

Historiquement, de nombreux médicaments ont été découverts par la chance, l'observation, le hasard, les essais-erreurs ou l'erreur. Parmi ces découvertes certaines ont considérablement marqué l'histoire du médicament.

Le 1^{er} ESSAI THERAPEUTIQUE



L'histoire se déroule en mai 1747 à bord du navire « Le Salisbury ». En mer depuis plusieurs mois, James Lind, capitaine du navire, constate que son équipage présente les symptômes d'une maladie qui sera décrite plus tard comme le scorbut (déficit en vitamine C). James Lind tente alors de soigner son équipage en constituant 6 groupes de 2 marins. En plus de leur repas, chaque groupe de marins se voit attribuer un « remède ». Un seul de ces remèdes s'avèrera efficace : la consommation de deux oranges et d'un citron par repas. Sans le savoir, en testant différents remèdes sur plusieurs groupes de marins, James Lind réalise alors ce qui est considéré aujourd'hui comme le 1^{er} essai thérapeutique.

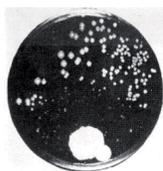
L'OBSERVATION : DECOUVERTE DE LA QUININE



La quinine, issue de l'écorce de quinquina (plante décrite en 1735), était initialement utilisée par les Incas sous forme de décoction pour soigner la fièvre. Observant les Incas et les bienfaits liés à l'utilisation de l'écorce de quinquina, les conquistadors Jésuites décident alors de rapporter cette dernière en Europe. L'histoire révèle même que Louis XIV (en 1649) aurait guéri d'une forte fièvre en utilisant cette écorce. Il faudra cependant attendre les travaux de Georges Claghorn (dans les années 1740) pour se rendre compte qu'en réalité l'écorce de quinquina est efficace contre la malaria/paludisme (maladie à l'origine de fortes fièvres dont essayaient de se prémunir les Incas). Ce sont Joseph Caventou et Pierre Joseph Pelletier (en 1820) qui pour la première fois extrairont la quinine du quinquina.

L'utilisation importante de la quinine dans le traitement du paludisme révèle par ailleurs des effets secondaires entraînant des troubles du rythme cardiaque. Sur la base de ces effets, la quinidine (dérivée de la quinine) fait son apparition comme antiarythmique. C'est aussi grâce à la quinine et par erreur que Hahnemann met en évidence le principe de similitude à l'origine de l'homéopathie.

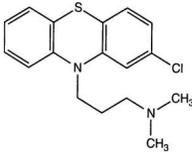
LE HASARD : DECOUVERTE DE LA PENICILLINE



La découverte de la pénicilline est faite par hasard par Alexander Flemming. Le 3 septembre 1928, en rentrant de vacances, il découvre la présence d'un champignon dans une boîte de pétri dans laquelle étaient ensemencées des bactéries. Il se rend alors compte qu'aucune bactérie ne s'est développée autour de ce champignon. Il en conclut que ce champignon microscopique (*Penicillium notatum*) sécrète une molécule qui inhibe la croissance des bactéries et publie ses observations en 1929. Ce n'est qu'en 1938 qu'une forme stable de pénicilline sera produite par Heatley, Chain et Florey. Ce dernier s'en servira (en 1943) comme traitement sur les blessés de guerre

britanniques souffrant d'infection. En 1944 naît la Streptomycine, antibiotique encore largement utilisé de nos jours. Suivra alors le développement des sulfamides et autres antibiotiques.

L'ERREUR RECTIFIEE : DECOUVERTE DES NEUROLEPTIQUES ET DES ANTIDEPRESSEURS



La découverte des neuroleptiques et des antidépresseurs est l'aboutissement de différentes étapes de développement faisant suite à plusieurs erreurs.

- Etape 1 : Synthèse chimique (par Heidelberg) de la phénothiazine en tant que colorant. Divers essais de dérivés de cette molécule sont alors testés comme molécules thérapeutiques mais sans succès.

- Etape 2 : Synthèse de molécules antihistaminiques (traitement des allergies) par le laboratoire Rhône-Poulenc. Pour ce faire, les chimistes synthétisent des dérivés de phénothiazine dont l'un, la prométhazine, se révèle posséder des propriétés sédatives qui seront utilisées en chirurgie pour endormir les patients.

- Etape 3 : Mandaté par le chirurgien Henri Laborit pour développer de nouvelles molécules plus stabilisantes et à effet sédatif plus marqué, le laboratoire Rhône-Poulenc synthétise la chlorpromazine. Cette molécule testée chez des patients psychotiques connaît un succès foudroyant en 1951. La licence pour la chlorpromazine est obtenue par le laboratoire Smith-Kline en 1953.

- Etape 4 : La concurrence souhaitant développer ses propres antipsychotiques, le laboratoire Suisse Ciba s'intéresse aux dérivés chimiques de la chlorpromazine et synthétise l'imipramine (par remplacement du pont disulfure par une chaîne à deux carbones). Lors d'un essai clinique, il s'avère que les patients psychotiques s'agitent sous l'effet de l'imipramine au lieu de l'effet sédatif escompté. L'imipramine est alors utilisé comme antidépresseur.

2.3 Développement de nouveaux médicaments

Actuellement, la recherche de nouveaux médicaments suit une approche rationnelle pouvant être réalisée :

■ À partir de médicaments dont l'activité thérapeutique est connue et pour lesquels une analyse des effets indésirables et des mécanismes d'action est réalisée. Cette approche permet de synthétiser des composés similaires mais dont le rapport bénéfice/risque est optimisé. Il s'agit des « me too drugs » (considérés comme une fausse innovation thérapeutique).

■ À partir d'un processus physiopathologique connu, une cible thérapeutique est déterminée et une molécule dirigée sur cette cible est mise au point.

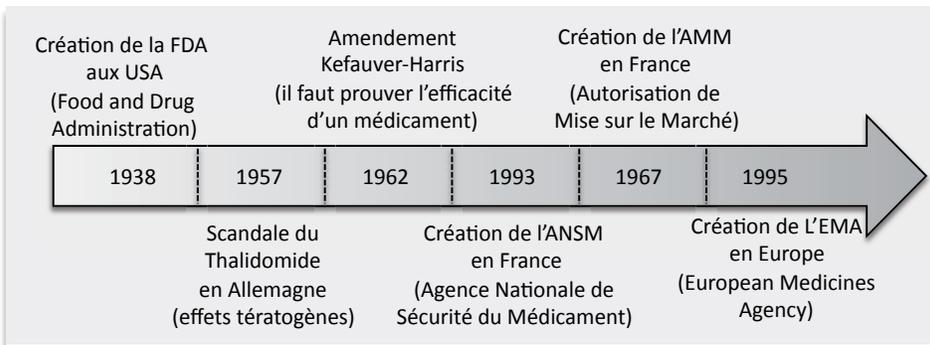
■ À partir d'une cible connue, en inhibant celle-ci, il est possible de déterminer son rôle et donc son indication thérapeutique (considérée comme une vraie innovation thérapeutique).

Parmi les nouveaux médicaments développés, il faut aussi considérer les médicaments génériques qui constituent de véritables copies de médicaments existants.

Les chercheurs disposent ainsi de nombreuses stratégies pour choisir les cibles thérapeutiques de demain qu'il s'agisse de cibles moléculaires déjà identifiées, d'observations, ou de véritables innovations thérapeutiques.

3. LA REGULATION DU MEDICAMENT

Chaque pays possède ses propres structures de réglementation. Aux États-Unis l'agence qui régule le médicament est la Food and Drug Administration (FDA) créée en 1938. En France, l'origine d'une réglementation du médicament remonte au XVIII^{ème} siècle avec la déclaration du Roi sur le monopole des apothicaires. Un fait marquant de l'histoire du médicament a fait évoluer rapidement les structures de régulation du médicament en France et en Europe dans l'objectif de protéger les utilisateurs : le scandale du Thalidomide qui a eu lieu en Allemagne 1957.



3.1 L'Autorisation de Mise sur le Marché

En France comme en Europe, pour être commercialisé, un médicament doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM). La demande d'AMM est réglementée et nécessite le dépôt d'un dossier appelé Common Technical Document (CTD). Ce dossier est constitué de 5 modules. Les 2 premiers sont des modules administratifs suivis par les modules Qualité, Sécurité et Efficacité. Ceux-ci contiennent les chapitres suivants : Indications thérapeutiques, Modalités d'administration, Précautions d'emploi, Contre-indications, Résumé des caractéristiques du produit (RCP), Notice d'utilisation et Etiquetage.

Hors circonstances exceptionnelles, l'AMM n'est accordée que si le rapport Bénéfice/Risque est favorable. L'AMM est attribuée pour une durée de 5 années. A ce terme, elle peut être renouvelée sans limitation de durée sauf si le rapport Bénéfice/Risque change auquel cas elle pourra être suspendue voire retirée.